

Патофизиологические основы недостаточности лютеиновой фазы и ее роль в нарушениях репродуктивной функции

И.А. Иванов, ORCID: 0000-0003-0751-7566, doctor.i.ivanov@yandex.ru

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Широко известно, что функционирование желтого тела критически важно для нормального течения лютеиновой фазы, определяющей имплантацию эмбриона и прогрессирование беременности на малых сроках. Недостаточность лютеиновой фазы, связанная с патологией секреции прогестерона желтым телом, рассматривается как значимый фактор бесплодия и ранних потерь беременности как в естественном цикле, так и в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий. Однако в многочисленных исследованиях были представлены достаточно противоречивые сведения о роли НЛФ в патогенезе бесплодия и невынашивании беременности, о диагностике, методах и эффективности терапии. В представленном обзоре проведено обобщение имеющихся данных о физиологии желтого тела и функциях прогестерона, механизмах формирования НЛФ в естественном цикле и в рамках проведения программ ЭКО. В основе формирования НЛФ лежит дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, приводящая к аномальной секреции ФСГ, ЛГ, нарушениям овуляции, лютеинизации и преждевременному лютеолизу. Наиболее значимой проблемой при изучении НЛФ является отсутствие достоверных и воспроизводимых методов ее верификации. Рассмотрена методология и причины неточности основных методов диагностики НЛФ, включая длительность лютеиновой фазы, уровня секреции прогестерона, биопсии эндометрия. НЛФ является важным фактором репродуктивных неудач при проведении ЭКО, что обусловлено подавлением физиологической секреции ФСГ и ЛГ и требует обязательной гормональной поддержки прогестероном в лютеиновую фазу цикла. В настоящее время трудно судить о роли НЛФ в невынашивании беременности, тем не менее эмпирическая терапия прогестагенами может увеличивать частоту живорождений у женщин с привычным невынашиванием. Достоверных данных о роли НЛФ и эффективности прогестероновой поддержки у пациенток с идиопатическим бесплодием недостаточно, вследствие чего диагностика и терапия данного состояния не рекомендуется.

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, желтое тело, бесплодие, привычное невынашивание беременности, ЭКО, прогестерон, дидрогестерон

Для цитирования: Иванов И.А. Патофизиологические основы недостаточности лютеиновой фазы и ее роль в нарушениях репродуктивной функции. *Медицинский совет*. 2021;(3):89–97. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-89-97.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Luteal phase deficiency: pathophysiology and role in reproductive disorders

Ilya A. Ivanov, ORCID: 0000-0003-0751-7566, doctor.i.ivanov@yandex.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

It is well known that corpus luteum normal functioning is crucial for the luteal phase, which determines the embryo implantation and the progression of pregnancy. Luteal phase deficiency (LPD), associated with impaired progesterone secretion by the corpus luteum, is considered as a significant factor of infertility and early pregnancy loss, both in the natural cycle and in assisted reproductive technology (ART) programs. The LPD formation is associated with hypothalamic-pituitary-ovarian axis dysregulation, which leads to abnormal secretion of FSH, LH, ovulation and luteinization disorders, premature luteolysis. The most significant problem in the study of LPD is the lack of reliable and reproducible methods of its verification. This review summarizes the available data on the methods and issues of LPD diagnosing, including the duration of the luteal phase, the level of progesterone secretion, and endometrial biopsy. LPD is an important factor in reproductive failures during IVF, which is caused by suppression of the physiological FSH, LH secretion and requires mandatory progesterone support in the luteal phase of the cycle. It's hard to define the contribution of LPD to miscarriage, however, empirical progestogen therapy may increase the live births rate in women with recurrent pregnancy loss. Currently, there is no evidence of the LPD role and progesterone support effectiveness in infertility management, so the diagnosis and therapy of LPD among these patients should not be considered.

Keywords: luteal phase deficiency, corpus luteum, infertility, recurrent miscarriage, IVF, progesterone, didrogesterone

For citation: Ivanov I.A. Luteal phase deficiency: pathophysiology and role in reproductive disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):89–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-89-97.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Широко известно, что нормальное функционирование желтого тела, ассоциированное с достаточной секрецией прогестерона, критически важно для нормального течения лютеиновой фазы, определяющей имплантацию эмбриона и прогрессирование беременности на малых сроках. Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), связанная с нарушениями секреции прогестерона желтым телом, рассматривается как значимый фактор бесплодия и ранних потерь беременности как в естественном цикле, так и в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Проблема бесплодия и репродуктивных потерь не теряет своей актуальности. По статистике, с бесплодием сталкиваются от 8 до 24% женщин [1, 2] и еще 10–15% страдают от привычного невынашивания беременности (ПНБ) [3]. Таким образом, каждой 5–6-й женщине требуется медицинская помощь для реализации репродуктивной функции. Помимо существенного снижения демографического потенциала, данные проблемы оказывают также значительное психологическое воздействие на пациенток, вследствие чего организация оптимальной медицинской помощи и эффективной терапии является приоритетной задачей для акушеров-гинекологов. Однако, несмотря на значимость желтого тела в реализации репродуктивной функции, в научной литературе были представлены достаточно противоречивые сведения о роли НЛФ в патогенезе бесплодия и ПНБ, диагностике, методах и эффективности терапии. [4, 5]. Вследствие этого целью данного обзора явилось обобщение имеющихся данных об ассоциированности НЛФ с репродуктивными неудачами и методах ее терапии.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛТОГО ТЕЛА И ЭФФЕКТОВ ПРОГЕСТЕРОНА

Формирование желтого тела тесно связано с работой гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. В ответ на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом происходит выработка фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), индуцирующего рост и созревание фолликулов, а также выработку ими эстрадиола. Повышение уровня эстрадиола провоцирует пиковый выброс лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом, что обуславливает разрыв доминантного фолликула и лютеинизацию его клеток, что приводит к формированию желтого тела. Вырабатываемый им прогестерон индуцирует секреторную трансформацию и децидуализацию эндометрия, что является критически значимым для имплантации бластоцисты [5, 6]. При взаимодействии прогестерона с его специфическими рецепторами в эндометрии

происходит повышение экспрессии ряда факторов, участвующих в процессах ангиогенеза, имплантации и инвазии, включая инсулиноподобный фактор роста, гликоделлин, эпидермальный фактор роста, остеопонтин и др. Помимо этого, прогестерон регулирует работу многих генов, участвующих в подавлении иммунного ответа на чужеродную ткань бластоцисты (Нох-А10), ее взаимодействию с эндометрием (lh), процессе адгезии (MUC1) и мн. др. [6–8]. В случае наступления беременности воздействие хорионического гонадотропина (ХГЧ) останавливает разрушение желтого тела – лютеолиз – и поддерживает его функциональную активность. В противном случае желтое тело регрессирует и разрушается. После наступления беременности желтое тело продолжает вырабатывать прогестерон, необходимый для прогрессирования беременности, пока на 7–9-й нед. гестации не будет сформирована плацента, которая возьмет эту функцию на себя [5, 8].

При различных гормональных нарушениях функциональная активность желтого тела может снижаться, что приводит к НЛФ-состоянию, характеризующемуся недостаточным воздействием прогестерона для осуществления секреторной трансформации эндометрия, имплантации и роста эмбриона [5, 6]. Несмотря на длительную историю изучения, этиологические и патофизиологические механизмы данных нарушений окончательно не определены. Одной из главных сложностей, связанной с НЛФ, является отсутствие общепринятых диагностических критериев, позволявших бы объективизировать постановку диагноза и провести сравнительный анализ литературных данных.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ

Учитывая то, что в основе НЛФ лежит дефицит прогестерона, первоначально были предприняты попытки определения его уровня в сыворотке крови. В литературе имеются сведения о различных его концентрациях, которые могли бы использоваться в качестве точки отсечения для диагностики НЛФ. Так, одними авторами считается, что дефицитом прогестерона является выявление его концентрации менее 3 нг/мл, в других источниках – 10 нг/мл, тогда как третьи авторы отмечали необходимость оценить прогестерон втрое, причем его уровень должен быть не менее 15 нг/дл [9, 10]. Такая вариабельность референсных значений связана с тем, что концентрация прогестерона может существенно меняться у одной и той же пациентки в течение короткого промежутка времени. В литературе приводятся данные о 7–8-кратных колебаниях уровня сывороточного проге-

стерона в течение нескольких часов в равной степени как у здоровых женщин, так и с признаками НЛФ [1, 5]. Такие существенные колебания связаны с зависимостью концентрации прогестерона от пульсационной секреции ЛГ, которая возникает каждые 90 мин. Еще одним ограничивающим фактором служит то, что средний уровень прогестерона способен меняться от цикла к циклу независимо от фертильности женщины. Существенные колебания концентрации на протяжении практически всей лютеиновой фазы, а также в различных циклах делают невозможным стандартизацию уровня прогестерона, в связи с чем его не рекомендуется исследовать для диагностики НЛФ [5, 8, 11, 12].

Вследствие этого были предприняты попытки стандартизации другого критерия, взаимосвязанного с высокой средней концентрацией прогестерона, – длительности лютеиновой фазы. Лютеиновая фаза оценивается как период от овуляции до наступления менструации и длится в среднем 12–14 дней. Укорочение данного периода до 9 дней и менее (по некоторым данным, менее 11) можно рассматривать как НЛФ [5, 12, 13]. Снижение длительности лютеиновой фазы объясняется недостаточной лютеинизацией клеток гранулезы в фолликулах и, соответственно, преждевременным разрушением желтого тела. Вследствие произошедшего лютеолиза синтез эстрогенов и прогестерона прекращается раньше. При отсутствии данных гормонов происходит преждевременное отторжение эндометрия, что клинически проявляется началом менструации [5, 6]. Однако необходимо добавить, что около 5% фертильных женщин могут иметь короткую лютеиновую фазу [5]. Кроме того, при проспективном наблюдении женщин с идиопатическим бесплодием было выявлено, что укорочение лютеиновой фазы отмечается у одной и той же пациентки лишь однократно и повторялось крайне редко. В соответствии с этим трудно судить о том, что НЛФ является хронической патологией, которую целесообразно верифицировать в клинической практике [12, 13].

Предполагалась, что наиболее точным методом диагностики НЛФ может стать биопсия эндометрия с последующей морфологической оценкой структурных изменений, вызванных воздействием прогестерона – секреторной трансформации и децидуализации. Согласно первоначальной гипотезе, определенные морфологические признаки соответствуют конкретному дню после овуляции, а отставание их развития более чем на 2 дня может расцениваться как НЛФ [5, 6]. В исследовании С. Coutifarís et al. проводилась оценка состояния эндометрия у фертильных женщин и пациенток с идиопатическим бесплодием. Как оказалось, число случаев отставания секреторной трансформации эндометрия в указанных группах существенно не различалось [14]. В другом исследовании было установлено, что ни один из 32 морфологических критериев зрелости эндометрия не является строго связанным с определенным днем после овуляции у здоровых женщин с регулярным менструальным циклом. Авторы также подчеркивают, что данные критерии являются достаточно субъективными и маловоспроизводимыми [15]. С учетом субъективности, недостаточной чувстви-

тельности и специфичности морфологической оценки эндометрия в определении дня менструального цикла и выявлении признаков недостаточности воздействия прогестерона данный метод также не может служить маркером НЛФ [6, 8, 16].

Некоторыми авторами предлагается использовать дополнительные критерии, указывающие на НЛФ, например межменструальные кровянистые выделения, при исключении органической патологии, а также случаи идиопатического бесплодия и ПНБ, что также не может служить специфичным признаком НЛФ [8]. В соответствии с вышесказанным в настоящее время не существует достоверных методов валидации достаточной активности желтого тела и, соответственно, значительная часть проведенных исследований о влиянии НЛФ на фертильность основывается на допущениях о вероятном наличии данного состояния у некоторых категорий пациенток [5, 16].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛУТЕИНОВОЙ ФАЗЫ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Несмотря на объективные трудности верификации диагноза, НЛФ и наиболее явные патофизиологические механизмы его формирования прослеживаются при проведении ЭКО. Еще с 80-х гг. прошлого века известно, что стимуляция суперовуляции без поддержки экзогенных гормонов ассоциирована с ранним лютеолизом и преждевременным снижением уровней эстрогенов и прогестерона, что вызывает недостаточную децидуализацию эндометрия и снижает частоту наступления беременности [17]. Это обусловлено тем, что экзогенное введение препаратов аГнРГ отличается от физиологической пульсационной секреции ГнРГ, снижая чувствительность гипофиза к этому гормону. Это вызывает стойкое подавление секреции ФСГ и ЛГ, прекращает развитие фолликулов, овуляцию и, соответственно, приводит к нехватке прогестерона и НЛФ [5, 18, 19]. Используемые в ЭКО экзогенные гонадотропины стимулируют рост и созревание фолликулов, однако для овуляции необходим пиковый выброс ЛГ, который отсутствует из-за супрессивного влияния аГнРГ. Это требует введения триггера овуляции, биологически эквивалентного ЛГ, – ХГЧ [20, 21]. Помимо этого, из-за отсутствия ЛГ не происходит достаточной лютеинизации фолликула и формирования желтого тела. Вследствие данных нарушений уровень прогестерона оказывается недостаточным для адекватной секреторной трансформации эндометрия, что и обуславливает НЛФ [5, 6, 21]. Другим возможным фактором, способствующим формированию НЛФ при ЭКО, является травматизация клеток фолликулов во время пункции, что нарушает их лютеинизацию. Тем не менее данная гипотеза остается предметом дискуссий, учитывая, что забор яйцеклеток в естественном цикле не приводит к НЛФ [5, 17]. Кроме того, в стимулированных циклах наблюдается дефицит рецепторов к ЛГ в фолликулах, что вызывает его преждевременный лютеолиз и раннее снижение эстрогенов и прогестерона.

В этих условиях является очевидным дефицит прогестерона вследствие недостаточной активности желтого тела. Множество исследований, включая крупные метаанализы, продемонстрировали, что восполнение дефицита прогестерона при проведении ЭКО повышает частоту наступления беременности и число живорождений как по сравнению с плацебо, так и с группой без терапии [17, 21]. В связи с этим в настоящее время использование гормональной поддержки прогестероном является обязательным для оптимизации протоколов ЭКО [22]. Согласно стандартным протоколам, терапия прогестероном должна быть инициирована в промежутке между одним днем до пункции и три дня после, а продолжаться как минимум до дня положительного теста на беременность [20–24]. Прогестероновая поддержка может осуществляться при помощи как дидрогестерона, так и микронизированного прогестерона, перорально или в виде вагинальных капсул. В российских и европейских клинических рекомендациях по стимуляции овуляции 2019 г. рекомендуется использовать микронизированный прогестерон 600 мг/сут вагинально или дидрогестерон 30 мг/сут перорально [25]. В настоящий момент нет убедительных данных о преимуществе того или иного действующего вещества или их комбинации, а также путей введения в вопросах безопасности и эффективности [5, 22, 25]. С учетом того, что желтое тело секретирует не только прогестерон, но и эстрогены, было предложено применять также гормональную поддержку эстрадиолом в качестве компенсации НЛФ. Однако ряд проведенных метаанализов, включая Кохрановский обзор, продемонстрировали отсутствие существенных различий по числу наступивших беременностей и частоте живорождений при дополнительном использовании эстрадиола по сравнению с монотерапией прогестероном, в связи с чем в настоящее время данная тактика не рекомендуется [5, 21, 22, 25–27].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ В ЕСТЕСТВЕННОМ ЦИКЛЕ И БЕСПЛОДИЕ

Несмотря на достаточную изученность механизмов НЛФ при ЭКО, причины ее возникновения в естественном цикле малоизучены. Достаточность функциональной активности желтого тела определяется нормально протекающим фолликулогенезом, связанным с определенным уровнем выработки ФСГ и ЛГ, которые в свою очередь зависят от секреции ГнРГ на аденогипофиз, соответственно, их патологическая секреция может обуславливать нарушения фолликулогенеза, лютеинизации и возникновение НЛФ [5, 6]. В связи с этим считается, что вероятность НЛФ повышается при нарушениях в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, которые могут быть связаны со старшим репродуктивным возрастом, стрессами, тяжелыми физическими нагрузками, дефицитом калорий, ожирением, гиперпролактинемией и лактацией, заболеваниями щитовидной железы, синдромом поликистозных яичников, а также наличием трансплантированных органов [5, 13, 16, 28].

Впервые НЛФ как вероятная причина бесплодия была описана еще в 40–50-х гг., однако до сих пор взаимосвязь их патогенетических механизмов остается далека от понимания [4–6]. Не вызывает сомнения, что прогестерон необходим для секреторной трансформации, децидуализации эндометрия, обеспечения его достаточной рецептивности и регуляции взаимодействия с бластоцистой, в связи с чем представляется логичным, что НЛФ и недостаточный уровень прогестерона ведет к смещению окна имплантации и снижению фертильности ввиду патологии имплантации [7, 29]. Однако трудности достоверной верификации НЛФ не позволяют с уверенностью судить о ее связи со снижением фертильности. В проспективном исследовании N. Crawford и et al. проводилась оценка частоты наступления беременности при наличии НЛФ, которую определяли на основе укорочения лютеиновой фазы. Как оказалось, при ее сокращении до 11 дней и менее частота наступления беременности в следующем цикле была несколько ниже по сравнению с женщинами с нормальной длительностью лютеиновой фазы $ОШ = 0,782$ (95% ДИ: 0,46–1,47). Авторы также отмечают, что при длительности наблюдения 6 мес. наличие НЛФ снижало частоту наступления беременности, в то время как в течение 12 мес. различия между группами были нивелированы. В соответствии с этим трудно судить однозначно о влиянии НЛФ на вероятность наступления беременности [13]. В многочисленных более ранних исследованиях также не выявлено достоверных различий тех или иных признаков НЛФ у фертильных женщин и пациенток с бесплодием, что, вероятно, связано с ограничениями существующих методов диагностики [5, 16]. На основании вышесказанного данных, доказывающих взаимосвязь НЛФ и бесплодия, в настоящий момент недостаточно, что также подтверждается в заключении комитета Американского сообщества по репродуктивной медицине и Российской ассоциации репродукции человека. Согласно данным рекомендациям не следует проводить биопсию эндометрия, оценивать уровень прогестерона и измерять длительность лютеиновой фазы у пациенток с бесплодием для диагностики НЛФ [1, 16].

Поскольку патогенетические механизмы НЛФ остаются до конца не ясными, а диагностика не разработана, терапия данного состояния во многом эмпирическая и не всегда имеет высокий доказательный уровень. Основной проблемой терапии НЛФ является то, что при отсутствии точных диагностических критериев невозможно сказать об эффективности проведенного лечения. В таком случае показанием для назначения терапии служит лишь гипотетическое наличие НЛФ, а критериями успешности лечения – вторичные маркеры исчезновения НЛФ, такие как более высокий уровень прогестерона, состояние эндометрия и частота наступления беременности и живорождений [5, 12]. В обзоре, проведенном B. Tolga et al., рекомендуется рассмотреть возможность эмпирической терапии лишь при подозрении на наличие НЛФ в течение нескольких циклов у пациенток, страдающих от бесплодия или невынашивания беременности [5]. Перед началом терапии НЛФ может быть более целесоо-

бразной оценка состояния гипоталамо-гипофизарной оси, нарушения которой, например, вследствие гиперпролактинемии или гипотиреоза, могут нарушать секрецию ФСГ, ЛГ и функционирование желтого тела [5, 16]. При этом до настоящего времени нет убедительных данных, подтверждающих эффективность компенсации дефицита прогестерона в отношении частоты наступления беременности в естественном цикле [16]. Терапия НЛФ, и в частности назначение препаратов прогестерона, не упоминается ни в протоколе Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) 2020 г. о прегравидарной подготовке, ни в российских и американских клинических рекомендациях по ведению бесплодных пар [1, 29–32].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Тем не менее диагностика и терапия НЛФ фигурирует в клиническом протоколе МАРС о прегравидарной подготовке при ведении пациенток с ПНБ. В протоколе упоминается УЗ-мониторинг роста фолликула и состояния эндометрия, сравнительная оценка состояния эндометрия в середине лютеиновой фазы с уровнем прогестерона в крови. По заключению авторов, неполноценная секреторная трансформация эндометрия и более позднее возникновение окна имплантации могут быть следствием НЛФ и значимыми причинами самопроизвольного аборта в I триместре [29]. Широко известно, что желтое тело и достаточная секреция прогестерона являются критически важными для поддержания беременности. [6, 8]. Одним из наиболее существенных свидетельств важности прогестерона является тот факт, что антипрогестагенные препараты применяются для проведения медикаментозного аборта [33]. Убедительно показано, что резекция желтого тела связана с падением выработки прогестерона и вызывала аборт в течение нескольких дней [5, 6, 34–36]. Стоит отметить, что значимость функционирования желтого тела снижается по мере прогрессирования беременности. В исследовании A. Csapo et al. на животных было показано, что удаление желтого тела на сроке менее 7 нед. беременности приводило к самопроизвольному аборту у 100% наблюдаемых, тогда как после 9 нед. в большинстве случаев беременность прогрессировала. Вдобавок авторами было установлено, что заместительная терапия прогестероном, несмотря на удаление желтого тела, позволяла сохранить беременность [37].

Многочисленными исследованиями было доказано, что низкий уровень прогестерона можно использовать в качестве маркера неразвивающейся беременности в I триместре. Так, например, в работе С. Воскресенского и соавт. отмечается, что концентрация прогестерона у пациенток с неразвивающейся беременностью или самопроизвольным выкидышем на сроке от 5 до 10 нед. гестации существенно снижается по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью, что может являться объективным методом диагности-

ки [38]. В различных источниках предлагаются различные точки отсечения для определения низкого уровня прогестерона. Если в российских клинических рекомендациях указывается на концентрацию 25 нмоль/л как предиктор нежизнеспособности беременности, то в метаанализе, проведенном J. Verhaegen et al., достоверную связь выявили при уровне прогестерона менее 16 нмоль/л [39, 40]. В исследовании французских ученых было подсчитано, что критерием неразвивающейся беременности является уровень прогестерона менее 6,2 нг/мл. Однако, несмотря на высокую специфичность данного параметра (100%), чувствительность составила лишь 20%. Вследствие чего авторы рекомендуют вместо прогестерона исследовать концентрацию бета-субъединицы ХГЧ [41].

Определение уровня прогестерона может быть полезным в случае выявления уже замершей беременности, тогда как ценность диагностики с целью прогнозирования данной патологии остается неясной. Стоит обратить внимание на существенную вариабельность референсных значений при беременности: если в I триместре уровень прогестерона может варьировать от 8,9–468,4 нмоль/л и с увеличением срока должен повышаться, то во II триместре нормальной концентрацией может считаться 71,5–303,1 нмоль/л, что также имеет достаточно широкий диапазон колебаний и мало отличается от ранних сроков гестации [5, 6, 42]. Рядом исследователей было продемонстрировано, что даже при очень низком уровне прогестерона беременность может прогрессировать, тогда как у многих женщин с достаточной его концентрацией происходит идиопатическое прерывание беременности [43, 44]. Вследствие этого достоверно прогнозировать невынашивание беременности на основе уровня прогестерона представляется невозможным. Согласно российским и международным рекомендациям проводить оценку НЛФ у женщин с невынашиванием беременности не следует, однако концентрация прогестерона может использоваться для выявления факта неразвивающейся беременности [40, 45].

Результаты исследований, продемонстрировавших критическую значимость прогестерона для пролонгирования беременности, привели к развитию новых методов терапии невынашивания с использованием экзогенного прогестерона. Эффективность данной методики в виде увеличения частоты живорождений могло бы служить доказательством роли НЛФ в невынашивании беременности, однако этот вопрос до сих пор остается дискуссионным. Недавно были завершены два крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследования PROMISE (PROgesterone in recurrent MIScarriage – 2016) и PRISM (PROgesterone In Spontaneous Miscarriage – 2019), включавших в себя около 5 000 женщин. В обоих исследованиях частота живорождений на фоне приема 400 мг микронизированного прогестерона дважды в сутки была выше, чем в группе плацебо, на 3%, что было на грани со статистически незначимым различием. Тем не менее вероятность живорождения на фоне данной терапии повышалась в зависимости от числа предыдущих эпизодов замершей беременности. При наличии одной нераз-

вивающейся беременности в анамнезе частота живорождений повышалась на 5%, при трех и более – на 15% [46, 47]. Согласно Кохрановскому обзору 2008 г., использование орального, вагинального или внутримышечного прогестерона не оказывало превентивного эффекта в отношении частоты прерывания беременности на малых сроках. Однако в обновленной версии 2019 г. авторы, оценив 13 клинических исследований, включивших 2 556 женщин с ПНБ, установили, что назначение прогестерона может снизить частоту прерываний беременности с 27,5 до 20,1%. Авторы добавляют, что данное заключение основано на сведениях умеренного качества, вследствие чего нет уверенности в точности этих данных. Кроме того, не было найдено каких-либо различий эффективности в зависимости от пути введения препаратов: вагинально, перорально или внутримышечно [48]. В недавнем метаанализе были представлены данные 5 056 исходов беременностей с целью оценки корреляции терапии прогестерона с частотой невынашивания беременности. Среди пациенток, получавших терапию, частота замерших беременностей составила 18,5%, в то время как в группе без терапии – 21,9%, что свидетельствует о снижении риска прерывания беременности (ОР = 0,73; 95% ДИ 0,59–0,92) [49].

В соответствии с представленными выше данными в настоящее время говорить о существенной эффективности терапии НЛФ при неразвивающейся беременности не приходится. Тем не менее некоторое повышение частоты живорождений у пациенток с ПНБ на фоне терапии прогестероном может свидетельствовать о вероятном влиянии НЛФ на прогрессирование беременности как минимум у части женщин [29]. Авторы клинических рекомендаций по ПНБ Европейского сообщества по репродукции сообщают о недостаточности свидетельств, чтобы рекомендовать применение прогестерона при ПНБ как у женщин с потерей беременности неясного генеза, так и с НЛФ [45]. Схожим образом Американская коллегия гинекологов в клинических рекомендациях 2019 г. постановила, что на данный момент не существует эффективных методов борьбы с невынашиванием беременности ранних сроков, включая применение препаратов прогестерона. Однако добавляется, что для женщин, страдающих от ПНБ, может наблюдаться некоторая польза от терапии прогестероном в I триместре [50]. Согласно

клиническим рекомендациям Российского общества акушеров и гинекологов 2019 г., назначение препаратов прогестерона рекомендуется пациенткам, имеющим высокий риск самопроизвольного выкидыша, на что указывает привычное невынашивание в анамнезе. В качестве терапии может быть использован микронизированный прогестерон в дозировке 200–600 мг/сут внутрь либо 200–400 мг/сут вагинально или 20 мг/сут дидрогестерона внутрь. Терапию стоит продолжить с первого визита до 20 нед. беременности [51]. Кроме этого, согласно рекомендациям по прегавитарной подготовке МАРС, у женщин с ПНБ терапию прогестероном стоит назначать еще вне беременности: микронизированный прогестерон с 17 по 26 д.м.ц. 200–300 мг/сут, а дидрогестерон с 14 по 25 д.м.ц. 10 мг/сут [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно с уверенностью говорить о критической значимости нормального функционирования желтого тела и адекватной секреции прогестерона для работы женской репродуктивной системы и прогрессирования беременности. Функциональная активность желтого тела зависит от множества факторов, тесно связанных с работой гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. НЛФ является важным фактором репродуктивных неудач при проведении ЭКО, может служить вероятной причиной ПНБ, однако достоверных данных о влиянии на бесплодие недостаточно. Основной проблемой, стоящей на пути изучения НЛФ и его влияния на репродуктивную функцию женщин, является отсутствие надежных и воспроизводимых методов верификации данного диагноза. В связи с этим, согласно последним российским и зарубежным клиническим протоколам, не рекомендуется проводить диагностику и эмпирическую терапию НЛФ у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности. Тем не менее в некоторых случаях назначение препаратов прогестерона является целесообразным, в частности, для терапии пациенток с ПНБ, а также в рамках гормональной поддержки лютеиновой фазы при проведении программ ЭКО.



Поступила / Received 03.03.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2021
 Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Список литературы

- Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аншина М.Б., Веюкова М.А., Воронин Е.Е. и др. Женское бесплодие. *Современные подходы к диагностике и лечению: клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.: 2019. Режим доступа: <http://www.medkirov.ru/docs/id/4CF1B7>.
- Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. *Медицинский совет*. 2020;(3):74–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42727056>.
- Piltonen T.T. Luteal phase deficiency: are we chasing a ghost? *Fertil Steril*. 2019;112(2):243–244. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.06.024.
- Mesen T.B., Young S.L. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):135–151. doi: 10.1016/j.jogc.2014.10.003.
- Strauss J., Barbieri R. *Yen & Jaffe's reproductive endocrinology*. 8th ed. Available at: <https://www.elsevier.com/books/yen-and-jaffes-reproductive-endocrinology/strauss/978-0-323-47912-7>.
- Young S.L., Lessey B.A. Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives. *Semin Reprod Med*. 2010;28(1):5–16. doi: 10.1055/s-0029-1242988.
- Czyzyk A., Podfigurna A., Genazzani A.R., Meczekalski B. The role of progesterone therapy in early pregnancy: from physiological role to therapeutic utility. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(6):421–424. doi: 10.1080/09513590.2017.1291615.
- Abraham G.E., Maroulis G.B., Marshall J.R. Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol*. 1974;44(4):522–525. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4413313/>

10. Hull M.G., Savage P.E., Bromham D.R., Ismail A.A., Morris A.F. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril*. 1982;37(3):355–360. doi: 10.1016/s0015-0282(16)46095-4.
11. Sonntag B., Ludwig M. An integrated view on the luteal phase: diagnosis and treatment in subfertility. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(4):500–507. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04464.x.
12. Schliep K.C., Mumford S.L., Hammoud A.O., Stanford J.B., Kissell K.A., Sjaarda L.A. et al. Luteal phase deficiency in regularly menstruating women: prevalence and overlap in identification based on clinical and biochemical diagnostic criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1007–14. doi: 10.1210/jc.2013-3534.
13. Crawford N.M., Pritchard D.A., Herring A.H., Steiner A.Z. Prospective evaluation of luteal phase length and natural fertility. *Fertil Steril*. 2017;107(3):749–755. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.022.
14. Coutifaris C., Myers E.R., Guzik D.S., Diamond M.P., Carson S.A., Legro R.S. et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1264–1272. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.069.
15. Murray M.J., Meyer W.R., Zaino R.J., Lessey B.A., Novotny D.B., Ireland K. et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1333–1343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.11.030.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(4):e27–32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128.
17. Ciampaglia W., Cognigni G.E. Clinical use of progesterone in infertility and assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94 Suppl. 161: 17–27. doi: 10.1111/aogs.12770.
18. Yanushpolsky E. Evidence-based use of progesterone in IVF. In: Racowsky C., Carrell D.T., Schlegel P.N., Fauser B.C. (eds). *Biennial Review of Infertility*. Springer, Boston, MA; 2011. Vol. 2, pp. 79–90. doi: 10.1007/978-1-4419-8456-2_7.
19. Beckers N.G., Macklon N.S., Eijkemans M.J., Ludwig M., Felberbaum R.E., Diedrich K. et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4186–4192. doi: 10.1210/jc.2002-021953.
20. Hubayter Z.R., Muasher S.J. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril*. 2008;89(4):749–758. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.095.
21. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD009154. doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub2.
22. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Humaidan F., Kolibianakis E. et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009.
23. Bildik G., Akin N., Seyhan A., Esmaeilian Y., Yakin K., Keles I. et al. Luteal granulosa cells from natural cycles are more capable of maintaining their viability, steroidogenic activity and LH receptor expression than those of stimulated IVF cycles. *Hum Reprod*. 2019;34(2):345–355. doi: 10.1093/humrep/dey353.
24. Yanushpolsky E.H. Luteal phase support in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med*. 2015;33(2):118–127. doi: 10.1055/s-0035-1545363.
25. Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Аншина М.Б., Бичева Н.К., Данилов В.В., Денисов В.М. и др. *Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения)*. 2019. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72113052/>
26. Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Papanikolaou E.G., Diedrich K., Tarlatzis B.C., Griesinger G. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2008;23(4): 1346–1354. doi: 10.1093/humrep/den115.
27. Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H., Kim Y.B., Moon S.Y. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010;93(2):428–436. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.033.
28. Pfister A., Crawford N.M., Steiner A.Z. Association between diminished ovarian reserve and luteal phase deficiency. *Fertil Steril*. 2019;112(2): 378–386. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.032.
29. Радзинский В.Е., Аганезова Н.В., Артымук Н.В., Балан В.Е., Башмакова Н.В., Вержникова Е.В. и др. *Презаривдарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0*. М.: StatusPraesens; 2020. 128 с. Режим доступа: <https://praesens.ru/brosyuryu/protokol-mars-PP/>
30. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020;113(2):305–322. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014.
31. Myers E.R., Eaton J.L., McElligott K.A., Moorman P.G., Chatterjee R., Zakama A.K. et al. *Management of Infertility*. 2019. Available at: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/infertility/research>.
32. Lindsay T.J., Vitrikas K.R. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):308–314. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2015;92(6):437. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822387/>
33. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J., Quenby S., Stephenson M.D., Sierra S. et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167–176. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
34. Lu E., Li C., Wang J., Zhang C. Inflammation and angiogenesis in the corpus luteum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(10):1967–1974. doi: 10.1111/jog.14076.
35. Stouffer R.L., Bishop C.V., Bogan R.L., Xu F., Hennebold J.D. Endocrine and local control of the primate corpus luteum. *Reprod Biol*. 2013;13(4): 259–271. doi: 10.1016/j.repbio.2013.08.002.
36. Care A.S., Diener K.R., Jasper M.J., Brown H.M., Ingman W.V., Robertson S.A. Macrophages regulate corpus luteum development during embryo implantation in mice. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3472–3487. doi: 10.1172/JCI60561.
37. Csapo A.I., Pulkkinen M.O., Ruttner B., Sauvage J.P., Wiest W.G. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;112(8):1061–1067. doi: 10.1016/0002-9378(72)90181-0.
38. Воскресенский С.Л., Тришина В.Л. Содержание прогестерона в крови беременных в I и во II триместрах гестации при неблагоприятном завершении беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):32–39. doi: 10.17816/IOWD66432-39.
39. Verhaegen J., Gallos I.D., van Mello N.M., Abdel-Aziz M., Takwoingi Y., Harb H. et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2012;345:e6077. doi: 10.1136/bmj.e6077.
40. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыничкая Т.Е., Петрухин В.А., Смольнова Т.Ю., Сутурина Л.В. и др. *Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2016. Режим доступа: <https://sudact.ru/law/pismo-minzdrava-rossii-ot-07062016-n-15-4102-3482/prilozhenie/>
41. Puget C., Joueidi Y., Bauville E., Laviolle B., Bendavid C., Lavoue V., Le Lous M. Serial hCG and progesterone levels to predict early pregnancy outcomes in pregnancies of uncertain viability: A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;220:100–105. doi: 10.1016/j.jejogrb.2017.11.020.
42. Devall A.J., Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:30–39. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002.
43. Jurkovic D., Overton C., Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ*. 2013;346:f3676. doi: 10.1136/bmj.f3676.
44. Tulppala M., Björns U.M., Stenman U.H., Wahlström T., Ylikorkala O. Luteal phase defect in habitual abortion: progesterone in saliva. *Fertil Steril*. 1991;56(1):77–80. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54413-6.
45. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Middeldorp S. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
46. Coomarasamy A., Harb H.M., Devall A.J., Cheed V., Roberts T.E., Goranitis I. et al. Progesterone to prevent miscarriage in women with early pregnancy bleeding: the PRISM RCT. *Health Technol Assess*. 2020;24(33):1–70. doi: 10.3310/hta24330.
47. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(41):1–92. doi: 10.3310/hta20410.
48. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub5.
49. Li L., Zhang Y., Tan H., Bai Y., Fang F., Faramand A. et al. Effect of progesterone for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2020;127(9):1055–1063. doi: 10.1111/1471-0528.16261.
50. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):e197–e207. doi: 10.1097/AOG.0000000000002899.
51. Долгушина Н.В., Артымук Н.В., Белокрыничкая Т.Е., Романов А.Ю., Волочаева М.В., Филиппов О.С. и др. *Нормальная беременность. Клинические рекомендации Российской общества акушеров-гинекологов (РОАГ)*. 2019. Режим доступа: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekolo/2020/KR_288_norm_berem.pdf.

References

1. Abubakirov A.N., Adamyan L.V., Andreeva E.N., Anshina M.B., Veyukova M.A., Voronin E.E. et al. *Modern approaches to diagnosis and treatment: clinical guidelines (treatment protocol)*. 2019. Moscow; (In Russ.) Available at: <http://www.medkirov.ru/docs/id/4CF1B7>.
2. Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
3. Polushkina E.S., Shmakov R.G. The role of dydrogesterone in habitual miscarriage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):74–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42727056>.
4. Piltonen T.T. Luteal phase deficiency: are we chasing a ghost? *Fertil Steril*. 2019;112(2):243–244. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.06.024.
5. Mesen T.B., Young S.L. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):135–151. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.003.
6. Strauss J., Barbieri R. *Yen & Jaffe's reproductive endocrinology*. 8th ed. Available at: <https://www.elsevier.com/books/yen-and-jaffes-reproductive-endocrinology/strauss/978-0-323-47912-7>.
7. Young S.L., Lessey B.A. Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives. *Semin Reprod Med*. 2010;28(1):5–16. doi: 10.1055/s-0029-1242988.
8. Czyzyk A., Podfigurna A., Genazzani A.R., Meczekalski B. The role of progesterone therapy in early pregnancy: from physiological role to therapeutic utility. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(6):421–424. doi: 10.1080/09513590.2017.1291615.
9. Abraham G.E., Maroulis G.B., Marshall J.R. Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol*. 1974;44(4):522–525. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4413313/>.
10. Hull M.G., Savage P.E., Bromham D.R., Ismail A.A., Morris A.F. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril*. 1982;37(3):355–360. doi: 10.1016/s0015-0282(16)46095-4.
11. Sonntag B., Ludwig M. An integrated view on the luteal phase: diagnosis and treatment in subfertility. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(4):500–507. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04464.x.
12. Schliep K.C., Mumford S.L., Hammoud A.O., Stanford J.B., Kissell K.A., Sjaarda L.A. et al. Luteal phase deficiency in regularly menstruating women: prevalence and overlap in identification based on clinical and biochemical diagnostic criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1007–14. doi: 10.1210/jc.2013-3534.
13. Crawford N.M., Pritchard D.A., Herring A.H., Steiner A.Z. Prospective evaluation of luteal phase length and natural fertility. *Fertil Steril*. 2017;107(3):749–755. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.022.
14. Coutifaris C., Myers E.R., Guzik D.S., Diamond M.P., Carson S.A., Legro R.S. et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1264–1272. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.069.
15. Murray M.J., Meyer W.R., Zaino R.J., Lessey B.A., Novotny D.B., Ireland K. et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1333–1343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.11.030.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(4):e27–32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128.
17. Ciampaglia W., Cognigni G.E. Clinical use of progesterone in infertility and assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94 Suppl. 161: 17–27. doi: 10.1111/aogs.12770.
18. Yanushpolsky E. Evidence-based use of progesterone in IVF. In: Racowsky C., Carrell D.T., Schlegel P.N., Fauser B.C. (eds.). *Biennial Review of Infertility*. Springer, Boston, MA; 2011. Vol. 2, pp. 79–90. doi: 10.1007/978-1-4419-8456-2_7.
19. Beckers N.G., Macklon N.S., Eijkemans M.J., Ludwig M., Felberbaum R.E., Diedrich K. et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4186–4192. doi: 10.1210/jc.2002-021953.
20. Hubayter Z.R., Muasher S.J. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril*. 2008;89(4):749–758. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.095.
21. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD009154. doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub2.
22. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Humaidan P., Kolibianakis E. et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009.
23. Bildik G., Akin N., Seyhan A., Esmaeilian Y., Yakin K., Keles I. et al. Luteal granulosa cells from natural cycles are more capable of maintaining their viability, steroidogenic activity and LH receptor expression than those of stimulated IVF cycles. *Hum Reprod*. 2019;34(2):345–355. doi: 10.1093/humrep/dey353.
24. Yanushpolsky E.H. Luteal phase support in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med*. 2015;33(2):118–127. doi: 10.1055/s-0035-1545363.
25. Abubakirov A.N., Adamyan L.V., Anshina M.B., Bichevaya N.K., Danilov V.V., Denisov V.M. et al. *Assisted reproductive techniques and artificial insemination: clinical guidelines (treatment protocol)*. 2019. (In Russ.) Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72113052/>.
26. Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Papanikolaou E.G., Diedrich K., Tarlatzis B.C., Griesinger G. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2008;23(4): 1346–1354. doi: 10.1093/humrep/den115.
27. Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H., Kim Y.B., Moon S.Y. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010;93(2):428–436. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.033.
28. Pfister A., Crawford N.M., Steiner A.Z. Association between diminished ovarian reserve and luteal phase deficiency. *Fertil Steril*. 2019;112(2): 378–386. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.032.
29. Radzinskiy V.E., Aganezova N.V., Artyuk N.V., Balan V.E., Bashmakova N.V., Verizhnikova E.V. et al. *Periconceptional multivitamin supplementation. Clinical protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists (MARS). Version 2.0*. Moscow: StatusPraesens; 2020. 128 p. (In Russ.) Available at: <https://praesens.ru/brosyury/protokol-mars-PP/>.
30. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020;113(2):305–322. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014.
31. Myers E.R., Eaton J.L., McElligott K.A., Moorman P.G., Chatterjee R., Zakama A.K. et al. *Management of Infertility*. 2019. Available at: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/infertility/research>.
32. Lindsay T.J., Vitrikas K.R. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):308–314. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2015;92(6):437. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822387/>.
33. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J., Quenby S., Stephenson M.D., Sierra S. et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167–176. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
34. Lu E., Li C., Wang J., Zhang C. Inflammation and angiogenesis in the corpus luteum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(10):1967–1974. doi: 10.1111/jog.14076.
35. Stouffer R.L., Bishop C.V., Bogan R.L., Xu F., Hennebold J.D. Endocrine and local control of the primate corpus luteum. *Reprod Biol*. 2013;13(4): 259–271. doi: 10.1016/j.repbio.2013.08.002.
36. Care A.S., Diener K.R., Jasper M.J., Brown H.M., Ingman W.V., Robertson S.A. Macrophages regulate corpus luteum development during embryo implantation in mice. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3472–3487. doi: 10.1172/JCI60561.
37. Csapo A.I., Pulkkinen M.O., Ruttner B., Sauvage J.P., Wiest W.G. The significance of luteum in human corpus luteum in pregnancy maintenance. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;112(8):1061–1067. doi: 10.1016/0002-9378(72)90181-0.
38. Voskresenskiy S.L., Trishina V.L. The contents of progesterone in the blood of pregnant in I and II trimesters of gestation with an unfavorable outcome of the pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):32–39. doi: 10.17816/JOWD66432-39.
39. Verhaegen J., Gallos I.D., van Mello N.M., Abdel-Aziz M., Takwoingi Y., Harb H. et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2012;345:e6077. doi: 10.1136/bmj.e6077.
40. Adamyan L.V., Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Petrukhin V.A., Smol'nova T. Yu., Sutturina L.V. et al. *Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management. Clinical guidelines (treatment protocol)*. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: <https://sudact.ru/law/pismo-minzdrava-rossii-ot-07062016-n-15-4102-3482/prilozhenie/>.
41. Puget C., Jouveidi Y., Bauville E., Laviolle B., Bendavid C., Lavoué V., Le Lous M. Serial hCG and progesterone levels to predict early pregnancy outcomes in pregnancies of uncertain viability: A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;220:100–105. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.11.020.
42. Devall A.J., Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:30–39. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002.
43. Jurkovic D., Overton C., Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ*. 2013;346:f3676. doi: 10.1136/bmj.f3676.
44. Tulppala M., Björns U.M., Stenman U.H., Wahlström T., Ylikorkala O. Luteal phase defect in habitual abortion: progesterone in saliva. *Fertil Steril*. 1991;56(1):77–80. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54413-6.

45. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Middeldorp S. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
46. Coomarasamy A., Harb H.M., Devall A.J., Cheed V., Roberts T.E., Goranitis I. et al. Progesterone to prevent miscarriage in women with early pregnancy bleeding: the PRISM RCT. *Health Technol Assess*. 2020;24(33):1–70. doi: 10.3310/hta24330.
47. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(41):1–92. doi: 10.3310/hta20410.
48. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub5.
49. Li L., Zhang Y., Tan H., Bai Y., Fang F., Faramand A. et al. Effect of progesterone for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2020;127(9):1055–1063. doi: 10.1111/1471-0528.16261.
50. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):e197–e207. doi: 10.1097/AOG.0000000000002899.
51. Dolgushina N.V., Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Romanov A.Yu., Volochaeva M.V., Filippov O.S. et al. *Physiological pregnancy. Clinical guidelines of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (ROAG)*. 2019. (In Russ.) Available at: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2020/KR_288_norm_berem.pdf.

Информация об авторе:

Иванов Илья Андреевич, к.м.н., младший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; doctor.i.ivanov@yandex.ru

Information about the author:

Ilya A. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Associate, Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; doctor.i.ivanov@yandex.ru